

FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

TRABAJO FIN DE GRADO
FÁRMACOS MULTIDIANA CON
ESTRUCTURA N-BENCILPIPERIDINA EN LA
TERAPIA ANTI-ALZHEIMER

Autor: María de Gracia González Martínez-Caro

Tutor: Jose María Sánchez Montero

Convocatoria: Febrero 2017

1. RESUMEN

La enfermedad de Alzheimer (EA) es una neurosis degenerativa caracterizada principalmente por una disfunción cognitiva y una pérdida de memoria, lo que entre la población de edad avanzada se considera como demencia, es decir, el deterioro de las capacidades cognitivas que entorpece la realización satisfactoria de actividades de la vida diaria.

El donepezilo es sólo uno de los cinco fármacos aprobados por la FDA para el tratamiento de esta patología. Es un tratamiento paliativo de los síntomas y no frena ni revierte la enfermedad. Debido a la gravedad y la alta incidencia de la enfermedad, nuevas investigaciones han intentado encontrar nuevos fármacos más efectivos, descubriendo así los fármacos multi diana (MTDL), es decir, moléculas con capacidad de interaccionar con más de una diana y que han suscitado un enorme interés en los últimos años como posibles soluciones terapéuticas para enfermedades de etiología compleja. Estos compuestos desafían el paradigma de “un fármaco-una diana” que guiaba hasta hace poco el diseño de nuevos fármacos.

Este artículo describe las múltiples dianas, el diseño racional y la biblioteca de fármacos MTDL que contienen en su estructura una N-bencilpiperidina presente en el donepezilo, unida a distintos sistemas de anillos heterocíclicos (indol, piridina u 8-hidroxiquinolina) con especial énfasis en el compuesto ASS234, un derivado de la N-propalgilamina. La descripción de las propiedades biológicas *in vitro* de los compuestos y la discusión de las correspondientes relaciones estructura-actividad nos permite resaltar nuevos aspectos para la identificación de MTDL más efectivos para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

2. INTRODUCCIÓN

La demencia es un síndrome clínico caracterizado por un deterioro adquirido que afecta a más de un dominio cognitivo, que representa un declinar respecto a un nivel previo y que es lo bastante grave para afectar al funcionamiento personal y social.¹ En la mayoría de los casos se añaden síntomas conductuales y psicológicos.² Todos los estudios epidemiológicos han confirmado que la edad es el principal factor de riesgo para el desarrollo de una demencia; de manera que tanto la prevalencia como la incidencia prácticamente se duplican cada 5 años a partir de los 65 años de edad.

Dado el incremento de la esperanza de vida y el progresivo envejecimiento de la población en los países desarrollados y en vías de desarrollo, se comprende que la demencia represente un enorme reto para los sistemas de salud públicos de esas sociedades. Diferentes revisiones sistemáticas (RS) sobre estudios epidemiológicos realizados en Europa han concluido que la prevalencia de la demencia (porcentaje de personas enfermas dentro de la población en un momento dado) oscila entre el 5-10% entre la población de más de 65 y que existen unos 5 millones de personas enfermas.³ Existe también coincidencia en que la enfermedad de Alzheimer es la demencia más frecuente (60-70% de los casos, seguida de la demencia vascular 12,5-25%).

El impacto de la demencia se produce directamente sobre el paciente, pero tiene una enorme repercusión sobre su entorno social y causa un gran daño moral, físico y económico sobre el núcleo familiar. En este sentido la demencia debe ser abordada como una verdadera enfermedad de la familia y una enfermedad de la sociedad. La atención a las personas con demencia y a sus familiares exige un abordaje multidisciplinar, con participación activa de todos los profesionales implicados; debe ser integrada y debe garantizar el “continuum asistencial” de manera que la participación de cada profesional y recurso se adapte a las necesidades cambiantes del paciente y los cuidadores en cada fase evolutiva de la enfermedad.⁴

En los últimos años se han realizado avances importantes en clínica, genética y técnicas de diagnóstico mediante estudios en el líquido cefalorraquídeo (LCR) y pruebas de neuroimagen; también se está a la espera de publicaciones sobre la eficacia de nuevos fármacos y su posterior comercialización.

3. OBJETIVOS

- Realizar un análisis sobre las distintas etiologías y tratamientos de la EA centrándose en el fallo colinérgico y en el donepezilo.
- Analizar las nuevas estrategias para el tratamiento de la EA, así como el proceso de investigación, diseño y creación de nuevos MTDL.
- Analizar la composición de algunos MTDL con estructura de bencilpiperidina destinados al tratamiento de la EA que todavía se están probando en ensayos clínicos, pero que constituyen una alternativa prometedora a la terapia.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

Para la realización de este trabajo, se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica mediante la utilización de diversas bases de datos como Pubmed, ScienceDirect, revistas online y direcciones web oficiales como Google Books y Google Academics.

Las palabras clave empleadas han sido: Enfermedad de Alzheimer, donepezilo, fármacos multidiaria.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1 Enfermedad de Alzheimer, hipótesis

Múltiples estudios han concluido que la pérdida de memoria y aprendizaje en pacientes con EA está asociada con una disfunción del sistema colinérgico. Sin embargo, hay muchos tratamientos y formas de abordar la enfermedad para intentar disminuir su progresión. A continuación, se detallan las hipótesis más comunes por las cuales se produce la EA.^{5,6}

- Hipótesis colinérgica

Los neurotransmisores colinérgicos modulan la función cognitiva y cortical y tienen un papel importante en el control del flujo de sangre cerebral, en la actividad cortical y en las funciones de aprendizaje y memoria. La primera evidencia patológica de que el sistema colinérgico estaba involucrado en la EA es la reducción del neurotransmisor acetilcolina (ACh) que constituyó la base para los primeros fármacos anti-EA. La acetilcolinesterasa (AChE) se expresa en las neuronas colinérgicas cuya función principal es la rápida ruptura de la ACh durante la neurotransmisión colinérgica. Además de por la AChE, la ACh puede ser metabolizada por la butirilcolinesterasa (BuChE) pero con distinto comportamiento cinético. Mientras que la AChE predomina en las neuronas y tiene una alta afinidad por la ACh, la BuChE está presente en el endotelio, glia y células neuronales con poca afinidad por la ACh.⁷

- Hipótesis de la cascada beta-amiloide

Esta hipótesis mantiene que la neurodegeneración que aparece en la EA se debe a una acumulación anormal de placas de beta-amiloide (BA) en varias áreas del cerebro. Estas placas contienen entre 39 a 43 residuos de aminoácidos que derivan de la reacción enzimática de las beta y gamma secretasas de la proteína precursora amiloide (APP) transmembranal. *In vitro*, este proceso de agregación es muy susceptible a los cambios de pH, la concentración de iones del solvente, al proceso de purificación y a la temperatura. Desde que se considera esta hipótesis un gran número de ensayos clínicos han tratado, sin éxito, de encontrar nuevos fármacos para frenar la formación de estas placas.^{8,9}

- Hipótesis sobre las especies reactivas de oxígeno (ROS)

El estrés oxidativo ocasiona un aumento en la formación de ROS en pacientes con EA y, por lo tanto, un aumento en los niveles de los marcadores oxidativos con un daño en proteínas, lípidos, carbohidratos y ácidos nucleicos. Las enzimas oxidativas también están aumentadas en algunas zonas del cerebro. Esta hipótesis se considera un factor clave en la evolución de la EA. Además, la producción de placas BA en las neuronas parece deberse a unas medidas compensatorias llevadas a cabo por las células para protegerse contra el estrés oxidativo. Este estrés también está ligado a la hiperfosforilación de las células tau y la formación de los ovillos neurofibrilares (NFT). Debido a estas reacciones, se han investigado nuevos fármacos que modifiquen la oxidación que aparece en la EA para curar o prevenir el desarrollo de la enfermedad.

10

- Hipótesis de los biometales

El aumento en los niveles de ROS se refleja en una desregularización en los niveles de biometales como el hierro, cobre o zinc en el cerebro en pacientes con EA. Nuevas investigaciones apuntan al estrés oxidativo del cerebro como uno de los primeros cambios en pacientes con EA que puede tener un papel central en la progresión de la enfermedad. Las reacciones redox con metales son capaces de estimular la formación de radicales libres a través de la reacción de Fenton. Además, los biometales también participan en la toxicidad de placas BA. Se ha probado que los péptidos BA son ellos mismos una fuerte reacción redox de metaloproteínas que les lleva a la producción de

peróxido de oxígeno y OH⁻ en presencia de cobre o hierro, lo que conlleva un mayor depósito de placas amiloides.¹¹ Además los biometales pueden interaccionar ellos mismos con los péptidos BA produciendo una agregación y oligomerización a bajas concentraciones fisiológicas o en condiciones medianamente ácidas. Además, los metales pueden promover la hiperfosforilación de las proteínas tau y su consecuente formación de NFTs.^{8,9}

En resumen, la EA puede deberse o desencadenarse por múltiples factores. Los fármacos actuales intentan frenar el progreso actuando contra cada uno de estos procesos. Sin embargo, esto solo consigue paliar los síntomas y frenar de forma muy leve la progresión. Debido a ello, nuevas líneas de investigación están abiertas para encontrar algún fármaco que consiga frenar la enfermedad aunque no va a ser con fármacos de una sola diana.

5.1 Mecanismo de acción de la acetilcolinesterasa

Actualmente la hipótesis más acertada es el sistema colinérgico. Se emplean agentes colinérgicos ya que es la estrategia farmacológica que más eficacia ha demostrado en el tratamiento de la enfermedad. Los inhibidores de la acetilcolinesterasa actúan en la inhibición de la degradación de la acetilcolina en el espacio sináptico, conocida como acción parasimpaticomimética, ya que son capaces de contrarrestar el déficit cerebral de Ach que caracteriza a la EA. Se favorece con ello el aumento de los niveles de Ach en la hendidura y los efectos del neurotransmisor, que mejoran las funciones cognitivas.¹² Esta inhibición es inespecífica ya que además de actuar sobre la acetilcolinesterasa (AChE) cerebral también lo hace sobre otras colinesterasas como la butirilcolinesterasa (BChE). También hay que tener en cuenta los receptores periféricos a los que se une la Ach que tienen importancia sobre los posibles efectos secundarios producidos, habitualmente, por una hiperactividad colinérgica periférica en concreto por hiperestimulación muscarínica (náuseas, vómitos, diarreas, calambres abdominales e hipersecreción ganglionar).⁶

En pacientes tratados con estos fármacos se observó que solo tenían un efecto paliativo o sintomático, por lo que no actuaban en los mecanismos patogénicos de la enfermedad.¹² Los estudios realizados demuestran que pueden enlentecer ligeramente, a corto plazo, la progresión del deterioro cognitivo y funcional de los pacientes con

enfermedades de Alzheimer leve-moderada. No se conoce su efecto a largo plazo ni si modifican la historia natural de la enfermedad.¹³

5.2 El donepezilo

El objetivo del tratamiento farmacológico de la enfermedad de Alzheimer es atenuar la sintomatología y enlentecer el deterioro cognitivo y funcional. La efectividad de los tratamientos actualmente disponibles es, en el mejor de los casos, modesta. Algunos fármacos que se emplean para aliviar los síntomas son antioxidantes (vitamina C, carotenoides), antiinflamatorios (AINES), estrógenos, etc. Estas terapias proporcionan un alivio de los síntomas, pero fallan en detener la progresión de la enfermedad.^{5,14}

En la actualidad, sólo cinco fármacos (Figura 1) han sido aprobados por la FDA (Food and Drug Administration) para el uso en la EA.^{8,9} Estos compuestos están principalmente basados en la hipótesis colinérgica y tratan de restablecer la neurotransmisión colinérgica. Cuatro de éstos son: tacrina (1), rivastigmina (2), donepezilo (3) y galantamina (4) que son inhibidores colinérgicos, mientras que la memantina (5) es un antagonista del receptor NMDA.

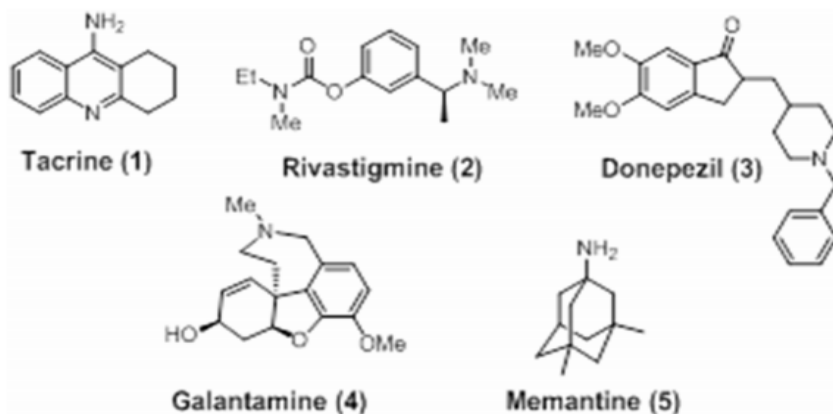


Figura 1: Fármacos para el tratamiento de la Enfermedad de Alzheimer aprobados por la FDA.

El donepezilo, comercializado bajo el nombre de Aricept en 1996, es un inhibidor reversible no competitivo de la acetilcolinesterasa y es, actualmente, el fármaco más prescrito para el tratamiento de la EA.⁹ Es altamente selectivo para la AChE frente a la actividad de la BuChE. Comparado con otros inhibidores de la AChE, el donepezilo tiene una efectividad similar en el deterioro cognitivo y funcional con alta

tolerancia y seguridad. Sin embargo, se han observado efectos beneficiosos a baja dosis (5mg/día) lo que permite reducir los efectos secundarios. Nuevos estudios sugieren que el donepezilo puede disminuir los niveles de placas BA.¹⁵

Eldonepezilo es un compuesto lipófilo que accede al SNC. Tiene una zona aromática y un N básico que hace el papel del grupo amino de la acetilcolina. Se une a la zona de reconocimiento localizada en la garganta de la enzima, por apilamiento de su zona aromática con restos de aminoácidos aromáticos (Phe, Trp).¹⁶

5.3 Fármacos multidiana (MTDL)

Los fármacos multidiana constituyen entidades químicas únicas capaces de modular diferentes dianas simultáneamente. Actualmente muchos de los fármacos que se encuentran en el mercado tienen actividad sobre más de una diana. En algunos casos esta actividad no selectiva puede incrementar casualmente la eficacia, mientras que en otros casos se asocia a efectos adversos. Sin embargo, cuando se habla de fármacos multidiana se hace referencia a moléculas que han sido diseñadas racionalmente con el objetivo de que tengan una actividad múltiple, por lo tanto, su actividad sobre diferentes dianas es deliberada, no casual.

La falta de eficacia terapéutica con los fármacos aprobados actualmente por la FDA basados en una sola diana han llevado al desarrollo y diseño racional de nuevas estrategias farmacológicas para el tratamiento de la EA: los fármacos multi-diana o MTD. Estas moléculas van a interaccionar directamente con múltiples objetivos asociados con la EA mediante la hibridación molecular de distintos sintones farmacológicos de biomoléculas identificadas.⁷ El desarrollo de los MTD permite administrar un solo fármaco en vez de distintos para conseguir mejores resultados. Además, a la hora de administrar distintos fármacos era necesario tener en cuenta la biodisponibilidad, farmacocinética y metabolismo de cada uno, que, normalmente, era distinta. Esto permite una simplificación del régimen terapéutico a los pacientes de Alzheimer.¹⁷

Hay distintas formas de hallar nuevos fármacos con múltiples dianas. Los procesos más comunes son:¹⁸

- Reposicionamiento de fármacos: consiste en el desarrollo de fármacos ya existentes o abandonados para nuevas indicaciones terapéuticas relacionadas con

el propósito inicial. Esto disminuye el tiempo de salida al mercado, los costes y la duda sobre la efectividad y la farmacocinética asociada con esta molécula.

- Fuentes de datos como AlzPlatform.
- Diseño racional de fármacos: es un método tradicional para el desarrollo de fármacos basados en el análisis estructura-actividad. Se basa en la función que tienen las estructuras químicas. Se requiere el cambio lógico y sistemático de distintos sustituyentes para modificar las propiedades de la molécula y así obtener el resultado deseado.
- “In silico Screening”: es la estrategia para el diseño de fármacos MTDL más utilizada. Consiste en realizar un cribado con ayuda de las bases de datos informáticas disponibles. Se reducen costes y se acelera el progreso. Es un proceso muy útil para el descubrimiento de nuevos ligandos que aumenten la afinidad hacia el objetivo terapéutico así como una optimización en sus propiedades físicas, químicas y su farmacocinética.

Hasta la fecha, el tratamiento con MTDL para enfermedades neurodegenerativas complejas relacionadas con la edad no se ha realizado. Enfermedades, como la de Alzheimer, que están causadas por perturbaciones complejas de la red intracelular que se relaciona con tejidos y órganos, necesitan un mayor enfoque terapéutico.¹⁹ Por lo tanto, tratamientos con fármacos de un solo objetivo/mecanismo no suelen ser muy efectivos. Debido a la existencia de mecanismos de retroalimentación en los sistemas biológicos, la inhibición enzimática no es la adecuada ya que a largo tiempo puede no ser capaz de disminuir su actividad, es más, puede aumentarla, como ha sido observado con el uso de inhibidores reversibles de acción rápida de AChE que incrementaban de forma considerable la expresión y actividad de los factores estimulante de colonias (CSF) en pacientes con EA.⁶

A continuación realizaremos un análisis de los resultados obtenidos al intentar obtener distintos MTDL para el tratamiento de la EA. Todos ellos tienen en su estructura una N-bencilpiperidina que deriva del donepezilo. Además el producto base de la mayoría de ellos se conforma por una N-propalgilamina derivada del PF9601N, un potente inhibidor selectivo MAO con efectos neuroprotectores *in vitro* e *in vivo* usando distintos modelos experimentales de enfermedades neurodegenerativas.

Ambos sintones han sido unidos por distintos anillos heterocíclicos como piridina, indoles o 8-hidroxiquinolonas, permitiendo la síntesis de distintos MTD como fármacos prometedores para el tratamiento del Alzheimer.

El perfil inhibitor de estos MTDL inhibiendo la AChE(acetilcolinesterasa) y la MAO (monoamino oxidasa), su comportamiento antioxidante, anti beta-agregante, antiinflamatorio y anti-apoptótico junto con sus propiedades de quelantes de metales ha sido estudiado en distintas investigaciones.²⁰

6.4.1 ASS234

- Inhibidor MAO y ChEs

ASS234 N-((5-(3-(1- bencilpiperidin -4-il)propoxi)-1-metil-1H-indol-2-ilmetil)-N-metilprop-2-in-1-amine (Figura 2) fue identificado como un fármaco candidato para la EA tras un intensivo *screening* de distintas y nuevas moléculas. Esta estructura contiene las propiedades anticolinérgicas del donepezilo que se combinan con el sintón propalgilamina con actividad inhibitoria selectiva de la MAO B. Además presenta propiedades neuroprotectoras.⁸

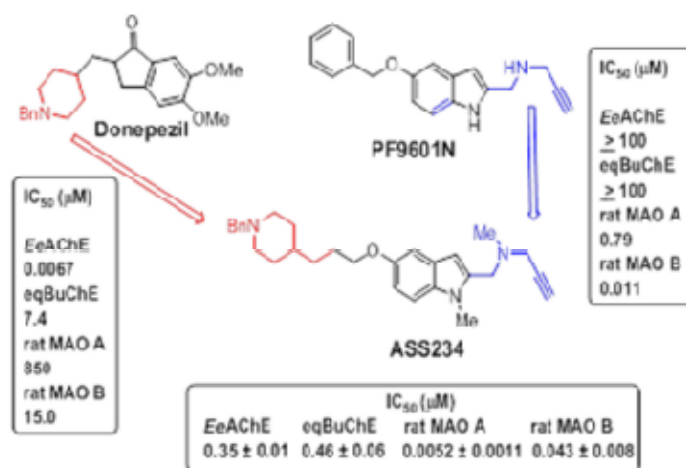


Figura 2: Molécula ASS234, componentes

Estas actividades fueron demostradas en distintos estudios. Inhibe ambas colinesterasas (AChE y BuChE). En comparación con el donepezilo y el PF9601N, analizado bajo las mismas condiciones, el donepezilo es ineficaz inhibiendo ambas

actividades de la MAO, mientras que el PF9601N es potente y selectivo de la MAO B pero no de las colinesterasas. Estos datos nos indican que ASS234 combina las propiedades requeridas del donepezilo y PF9601N siendo capaz de afectar a la vez a la transmisión colinérgica y monoaminérgica.⁹

La actividad inhibitoria de la MAO se debe a la estructura de propalgilamina que comparten ambas moléculas, siendo en el caso de ASS234 más larga y más hidrofóbica. La MAO B humana forma con el complejo ASS234 un aducto con el nitrógeno 5 del cofactor de flavina. El sintón N bencilpiperidina no se une completamente con la molécula intacta al sitio activo de la MAO B, lo que nos hace suponer que el inhibidor se degrada. Con todo esto se demuestra la eficacia de ASS234 como un inhibidor de los “clásicos” objetivos en la EA (colinesterasas y MAOs). Buscando nuevos y adicionales objetivos del MTDL ASS234, la modulación de la transmisión monoaminérgica y el metabolismo de ésta molécula fueron investigados *in vitro* e *in vivo*.²¹

- Modulador de la transmisión monoaminérgica^{8,9}

Algunas de las alteraciones en el comportamiento en la EA como la depresión están posiblemente causadas por una disfunción monoaminérgica, y por tanto se debe considerar el uso terapéutico de los antidepresivos basados en la inhibición de la MAO A, enzima con un papel fundamental en la regulación metabólica de los neurotransmisores 5-HT, NA, DA y/o en el bloqueo de los sistemas de recaptación en el final del nervio presináptico. En éste contexto, un aumento en los niveles de 5-HT asociado con una reducción en los niveles de su metabolito 5-HIAA es el resultado de la inhibición irreversible de MAO A en células SH-SY5Y tratadas con ASS234. Los resultados mostraron que los niveles de 5-HT están aumentados mientras que disminuye la DA en células tratadas con ASS234 durante 24h. Esto se puede deber a una disminución de la actividad y expresión de las enzimas responsables de la síntesis de tirosina hidroxilasa y ácido L-amino aromático descarboxilasa como responsables de la rápida elevación inicial de los niveles de DA seguido del bloqueo de la actividad de MAO.

En estudios *in vivo* de micro diálisis relativos a los efectos de administrar ASS234 a ratones en libertad también se revelaron alteraciones en los niveles extracelulares de monoaminas en el hipocampo y en la corteza prefrontal, dos áreas muy afectadas en la EA. Es interesante destacar que el efecto de ASS234 sea distinto según

aéreas del cerebro y la dosis.²² En el hipocampo, los niveles de 5-HT y NA aumentan mientras que la DA y NA están aumentados en la corteza prefrontal. Estas diferencias pueden ser debidas a la presencia de enzimas metabólicas en ambas áreas del cerebro, así como la complejidad de las interacciones neuroquímicas monoaminérgicas que existen en el cerebro. Además tiene un efecto tiempo-dependiente en los niveles extracelulares de los neurotransmisores monoaminérgicos después de la administración de una sola dosis subcutánea de ASS234. Estos resultados pueden ser usados en futuros ensayos para probar la farmacocinética y biodisponibilidad del compuesto en llegar a su objetivo. Múltiples factores, incluyendo la forma de administración y la existencia de metabolitos activos pueden contribuir al retraso a la hora de observar los efectos del ASS234. Debido a los niveles de DA, NA y 5-HT en la EA se producen los distintos síntomas característicos como depresión, psicosis o problemas relacionados con la memoria, alteraciones debidas a los fallos en las neurotransmisiones serotoninérgicas, catecolaminérgicas y colinérgicas. Estos resultados parecen confirmar que ASS234 se podría utilizar como un modulador de la transmisión monoaminérgica en EA, tanto para la terapia como para deducir los mecanismos involucrados en la EA.²³

- Inhibición de la MAO A en BCCAO^{8,9}

El potencial terapéutico de ASS234 ha sido evaluado también en ratas con demencia vascular. Se parte en estos experimentos de una oclusión bilateral permanente en las arterias comunes de la carótida (BCCAO) con demencia vascular experimental. En estos modelos de ratas la administración de ASS234 durante cinco días consecutivos resulta en una inhibición potente y selectiva de la actividad de la MAO A cerebral así como un incremento en las concentraciones de serotonina y de las catecolaminas dopamina y noradrenalina

- Efecto antiagregante^{8,9}

La agregación y el depósito de BA es un parámetro patológico clave de la EA y cada vez más se piensa que la neurotoxicidad de este péptido está relacionado con la formación de agregados tóxicos. En este punto, ASS234 se ha demostrado que tiene capacidad anti-agregante y también, reduce la presencia de formas oligoméricas de beta-amiloide, que son las especies más tóxicas en la EA. Además, ASS234 puede inhibir la agregación de las placas BA catalizadas por la AChE al unirse con el PAS de la enzima. ASS234 también tiene efectos protectores en la citotoxicidad inducida por las células

del neuroblastoma al prevenir la actividad de la vía intrínseca mitocondrial de la apoptosis. ASS234 tiene actividades antioxidantes debidas al aumento en la expresión de la catalasa y SOD-1 en las células SH-SY5Y del neuroblastoma. Este compuesto tiene la capacidad de capturar radicales libres *in vitro*.

Todos estos estudios nos permiten concluir que ASS234 tiene múltiples objetivos relacionados con la EA. Además se puede considerar como un ligando para nuevos estudios sobre la EA.

Desde el punto de vista de la seguridad, la afinidad de ASS234 por MAO A está en duda debido al “efecto queso” que ocurre cuando la tiramina entra en la circulación y potencia la actividad simpático cardiovascular al liberar noradrenalina, y debe ser evaluado en futuros estudios analizando la potencia de la tiramina y la selectividad de ASS234 con la MAO del cerebro.²⁴

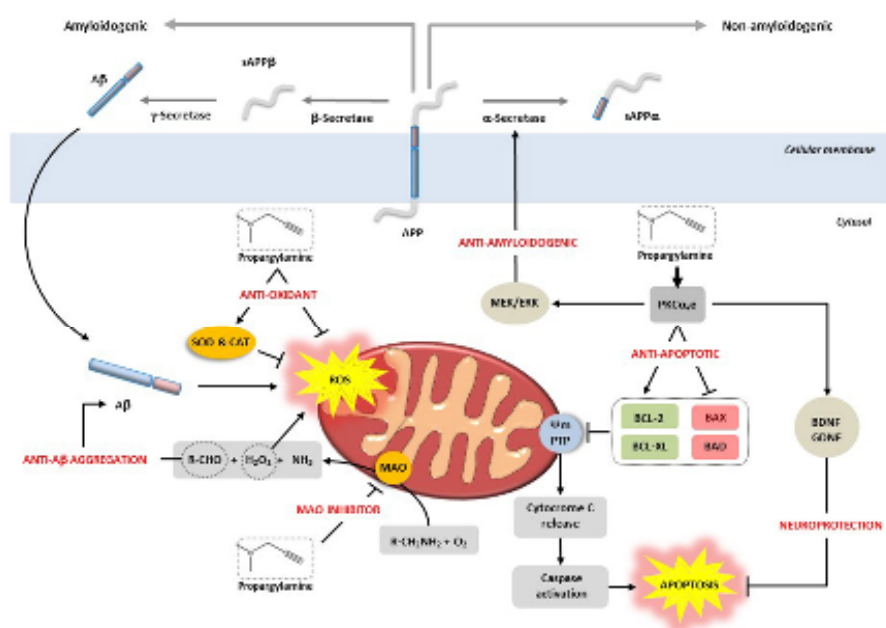


Figura 3: Representación esquemática de los objetivos de ASS234 involucrados en la EA.

6.4.2 Derivados MTDL-1 y MTDL-2 (híbridos de donepezil-piridil e indol-propargil)^{8,9}

Con el propósito de buscar nuevos y mejorados MTD, dos series de nuevas estructuras derivados del ASS234 fueron sintetizados y evaluados para un potencial uso en la EA. De todas las estructuras, MTDL-1 (figura 4) fue identificado como un potente inhibidor de la AChE y un inhibidor moderado de la BuChE con total selectividad hacia la MAO B humana. MTDL-2 (figura 5) es un inhibidor potente de la MAO A y

moderado de la MAO B, AChE y BuChE. Simulaciones realizadas mediante docking molecular han revelado que la selectividad en la inhibición de las isoformas de MAO se debe al radical propalgil que presentan los compuestos, que afecta energéticamente a la interacción con el centro activo de la enzima.

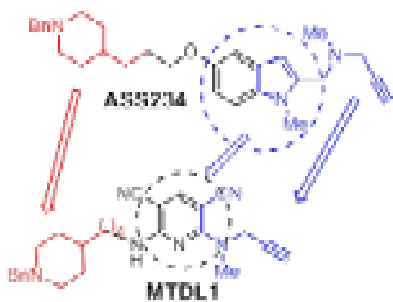


Figura 4: MTDL-1, componentes.

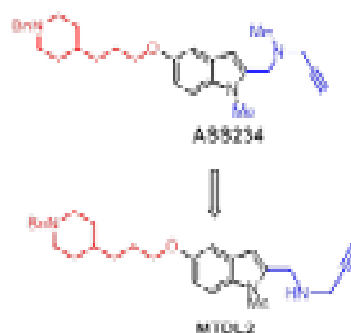


Figura 5: MTDL-2, componentes.

6.4.3 Derivados MTDL-3 y MTDL-4 (Híbridos de donepezilo+propalgilamina+hidroxiquinolona)^{8,9}

Estos derivados han sido sintetizados como inhibidores duales de las colinesterasas y las MAO con actividad antioxidante, propiedades quelantes de metales y otros objetivos farmacológicos.

Los derivados MTDL-3 y MTDL-4 contienen el sintón N-bencilpiperidina del donepezilo y el grupo metaquelante 8-hidroxiquinolona que se unen a través de un nexo central de N-propalgilamina. Esta molécula contiene el sintón M30, un compuesto que en modelos animales es quelante del hierro y permeable a la barrera encefálica con actividad antioxidante y neuroprotectora. (FIGURA m30). El M30 presenta efectos beneficiosos para la EA por lo que se pensó en su potencial uso para añadir este sintón a MTDL-3.

MTDL-3 (figura 6) es un inhibidor irreversible de la MAO y un inhibidor de la colinesterasa. Además, el grupo ciano, que solo está presente en algunos derivados, potencia la unión a dichas enzimas. Aunque se han realizado pocos estudios sobre alfa-aminonitrilos como inhibidores de ChE, algunos trabajos previos muestran los nitrilos como inhibidores de la MAO, y explican que la cianida potencia la inhibición irreversible de MAO. Hay pocos estudios pero la mayoría sugieren que el grupo ciano potencia los efectos debido a una activación del mecanismo que ayuda en la unión del

inhibidor a la enzima. Análisis teóricos muestran que MTL3 tiene buenas propiedades como fármaco y tiene la capacidad de llegar al cerebro para la actividad CNS. Es más, tiene menos toxicidad que el donepezilo en las células HepG2. Estos resultados son muy importantes debido a que la administración de varios agentes terapéuticos puede conllevar efectos letales debidos a las interacciones de los fármacos entre sí. Por ello, estos resultados negativos pueden ser evitados o reducidos gracias al uso de fármacos multi diana como MTL3.

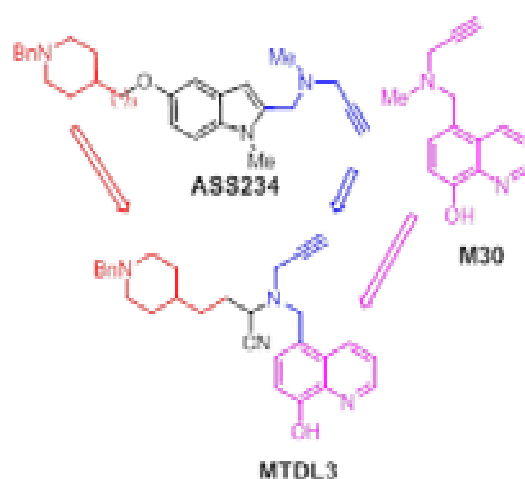


Figura 6: MTL3, componentes.

Otra molécula relacionada es MTL4 (figura 7) que tiene un comportamiento similar en cuanto a su inhibición de las enzimas colinesterasas y MAO y puede ser considerada para un screening farmacológico inicial para futuras investigaciones. Está en investigaciones muy tempranas pero presenta propiedades muy buenas para el tratamiento de la EA.

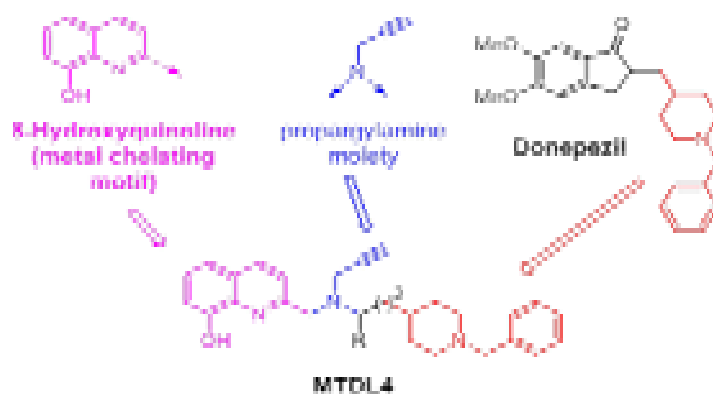


Figura 7: MTL4, componentes.

6. CONCLUSIONES

En resumen, los resultados expuestos en este artículo reafirman la necesidad de emplear fármacos MTDL en el tratamiento de la EA.

El compuesto ASS234 es el MTDL base para la creación de nuevos fármacos anti-EA. Los sintones que presenta en su estructura le confieren las propiedades necesarias para frenar la EA. ASS234 se ha convertido en la prueba del concepto de los fármacos multidiana como el agente anti-Alzheimer para posibles estudios pre-clínicos y la molécula base para la creación de nuevos y mejorados compuestos como son los derivados MTDL-1, MTDL-2, MTDL-3 y MTDL-4.

De todos los compuestos descritos, MTDL-3 es el que más beneficios potenciales presenta para usar en este desorden neurológico incluyendo el equilibrio en la inhibición de las enzimas MAO y colinesterasas, su potente actividad quelante de metales, propiedades neuroprotectoras y antiapoptóticas, capacidad antioxidante y acción antiinflamatoria.

Con esto se concluye que esta molécula es el primer alfa-aminonitrilracémico identificado hasta ahora como un quelantemultifuncionalde metales que puede interaccionar con los dos sistemas enzimáticos claves en esta enfermedad.

Consideramos que merece la pena continuar la investigación de todos estos compuestos para intentar llegar a frenar la enfermedad.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. E. Navarro Merinoa, , M.A. Conde Sendina, J.A. Villanueva Osoriob. 2015. Enfermedad de Alzheimer.
2. Guías de práctica clínica en el SNS ministerio de sanidad, política social e igualdad. 2011. Guía de Práctica Clínica sobre la Atención Integral a las Personas con Enfermedad de Alzheimer y otras Demencias
3. A. Lobo, LJ. Launer, L. Fratiglioni, K. Andersen, CA. Di, MM. Breteler. 2010. Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of

population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group.Neurology.

4. Waldemar G, Dubois B, Emre M, Georges J, McKeith IG, Rossor M. 2007. Recommendations for the diagnosis and management of Alzheimer's disease and other disorders associated with dementia: EFNS guideline.

5. Jurgita Kuzmickienė, Gintaras Kaubrys. 2015. Cognitive Results of CANTAB Tests and Their Change Due to the First Dose of Donepezil May Predict Treatment Efficacy in Alzheimer Disease

6. Martin Knapp, Derek King, Renée Romeo, Jessica Adams, Ashley Baldwin, Clive Ballard, Sube Banerjee, Robert Barber, Peter Bentham, Richard G Brown, Alistair Burns, Tom Denning, David Findlay, Clive Holmes, Tony Johnson, Robert Jones, Cornelius Katona, James Lindesay, Ajay Macharouthu, Ian McKeith, Rupert McShane, John T O'Brien, Patrick P J Phillips, Bart Sheehan and Robert Howard. 2016. Cost-effectiveness of donepezil and memantine in moderate to severe Alzheimer's disease

7. A.Agis-Torres, M.Sollhuber, M.Fernandez, J.M.Sanchez-Montero. 2014. Multi-target-directed ligands and other therapeutic strategies in the search of a real solution for Alzheimer's disease. Current neuropharmacology 12 (1), 2-36.

8. José Marco-Contelles, Mercedes Unzeta, Irene Bolea, Gerard Esteban, Rona R. Ramsay, Alejandro Romero, Ricard Martínez-Murillo, M. CarmoCarreiras and Lhassane Ismaili. 2016. ASS234, As a New Multi-Target Directed Propargylamine for Alzheimer's Disease Therapy

9. Mercedes Unzeta, Gerard Esteban, Irene Bolea, Wieslawa A. Fogel, Rona R. Ramsay, Moussa B. H. Youdim, Keith F. Tipton and José Marco-Contelles. 2016. Multi-Target Directed Donepezil-Like Ligands for Alzheimer's Disease

10. E. Chou . 2014. Alzheimer's disease: current and future treatments. A review Int J MedStudents. 133: 224-230

11. P Gómez González del Tánago, B Navarro Vida, F Panadero Carlavilla. 2011. Enfermedad de Alzheimer. 40 (10): 613-618.

12. Anton Alvarez, Irene Alvarez, Olalla Iglesias, Ignacio Crespo, Jesus Figueroa, Manuel Aleixandre, Carlos Linares, Elias Granizo, Manuel Garcia-Fantini, Jose Marey, Eliezer Masliah, Stefan Winter, Dafin Muresanu, Herbert Moessler. 2016. Synergistic Increase of Serum BDNF in Alzheimer Patients Treated with Cerebrolysin and Donepezil: Association with Cognitive Improvement in ApoE4 Cases X.
13. L. Gandía, R.M. Álvarez, J.M. Hernández-Guijo, J.M. González-Rubio, R. de Pascual, J. Rojo, L. Tapia. 2016. Anticolinesterásicos en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.
14. Thibault B. Ali, Thomas R. Schleret, Brian M. Reilly, Winston Yuchen Chen, Ruben Abagyan. 2015. Adverse Effects of Cholinesterase Inhibitors in Dementia, According to the Pharmacovigilance Databases of the United States and Canada
15. Azusa Suwa, Keiichiro Nishida, Keita Utsunomiya, Shinpei Nonen, Masafumi Yoshimura, Yoshiteru Takekita, Masataka Wakeno, Aran Tajika, Maki Yoshino, Yosuke Koshikawa, Masaki Kato, Toshihiko Kinoshita. 2015. Neuropsychological Evaluation and Cerebral Blood Flow Effects of Apolipoprotein E4 in Alzheimer's Disease Patients after One Year of Treatment: An Exploratory Study
16. Marwan Sabbagh, Seol Heui Han, Sang Yun Kim, Hae-Ri Na, Jae-Hong Lee, Nagaendran Kandiah, Kammant Phanthumchinda, Chuthamane Suthisang, Vorapun Senanarong, Ming-Chyi Pai, Diatri Narilastri, Ajit M. Sowani, Encarnita Ampil, Amitabh Dash. 2016. Clinical Recommendations for the Use of Donepezil 23 mg in Moderate-to-Severe Alzheimer's Disease in the Asia-Pacific Region
17. Maria Laura Bolognesi, Andrea Cavalli and Carlo Melchiorre. 2009. Memoquin: A Multi-Target-Directed Ligand as an Innovative Therapeutic Opportunity for Alzheimer's Disease. Vol. 6, 152–162, The American Society for Experimental Neurotherapeutics, Inc.
18. Rebecca E. Hughes, Katarina Nikolic and Rona R. Ramsay. 2016 One for All? Hitting Multiple Alzheimer's Disease Targets with One Drug
19. Youngsoon Yang, Yong Tae Kwak. 2016. The Effects of Donepezil on 15-Item Geriatric Depression Scale Structure in Patients with Alzheimer Disease

20. González Naranjo, Pedro J. 2013. Una nueva estrategia basada en el diseño de fármacos multidiana para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas
21. Xuekai Zhang, Jing Shi and Jinzhou Tian. 2016. Is the Combination/Multi-target Therapy a New Promise for Alzheimer's Disease?
22. T Silva, J Reis, J Teixeira, F Borges. 2014. Alzheimer's disease, enzyme targets and drug discovery struggles: from natural products to drug prototypes.
23. MJA Cabrera, IRM Pérez, IAG Ravelo. 2014. Patogenia y tratamientos actuales de la enfermedad de Alzheimer
24. Qiliang Zhou¹, Siping Nie, Zhihuo Liu. 2016. Effect of Donepezil Hydrochloride on Cognitive Function Recovery of Rats with Alzheimer's disease